

6-PHENYL-3-PIPERAZINYLALKYL 1H,3H-PYRIMIDINEDIONE-2,4 DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN THERAPY

[71] Applicant: SYNTHELABO

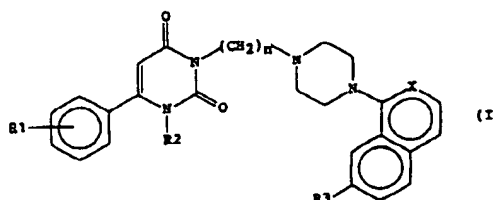
[72] Inventors: Frost, Jonathan;
Gaudilliere, Bernard;
Rousseau, Jean; Dupont, ...

[21] Application No.: EP89401330

[22] Filed: 19890512

[45] Published: 19921202

[30] Priority: FR 8806568 19880517



[Go to Fulltext](#)

[57] Abstract:

Compounds corresponding to the general formula (I) in which R1 denotes a hydrogen or halogen atom or a methyl or methoxy group, R2 denotes a hydrogen atom, a C1-C4 alkyl group or a benzyl group, n denotes an integer equal to 2, 3 or 4, X denotes a CH group or a nitrogen atom, and R3 denotes a hydrogen or halogen atom or a methoxy group. Application in therapeutics.

[51] Int'l Class: C07D23954 C07D40112 C07D21722 A61K031505

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑪ Numéro de dépôt: 89401330.9

⑨ Int. Cl.⁴: **C 07 D 239/54**
C 07 D 401/12,
C 07 D 217/22, A 61 K 31/505

⑫ Date de dépôt: 12.03.89

⑬ Priorité: 17.05.88 FR 8806568

⑭ Date de publication de la demande:
23.11.89 Bulletin 89/47

⑮ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑯ Demandeur: **SYNTHELABO**
58 rue de la Glacière
F-75013 Paris (FR)

⑰ Inventeur: **Frost, Jonathan**
23, Route de Montjean
F-91320 Wissous (FR)

Gaudilliere, Bernard
28, rue Zilina
F-92000 Nanterre (FR)

Rousseau, Jean
17Bis, Avenue de Montrouge
F-92340 Bourg la Reine (FR)

Dupont, Régis
152, Quai Paul Bert
F-37100 Tours (FR)

Manoury, Philippe
38, Avenue de Vaupépins
F-91370 Verrières le Buisson (FR)

Obitz, Daniel
91, rue Boucicaut
F-92250 Fontenay aux Roses (FR)

⑱ Mandataire: **Ludwig, Jacques et al**
SYNTHELABO Service Brevets 58, rue de la Glacière
F-75013 Paris (FR)

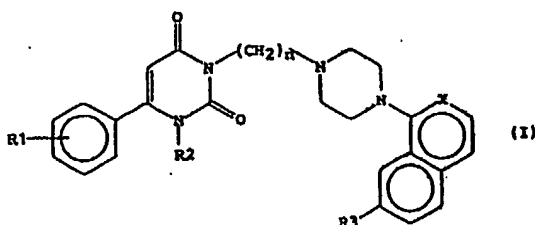
Amended claims in accordance with Rule 86 (2) EPC.

⑥ Dérivés de phényl-6 pipérazinyl-alkyl-3 1H,3H-pyrimidinédione-2,4, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑦ Composés répondant à la formule générale (I)

X représente un groupe CH ou un atome d'azote, et R3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthoxy.

Application en thérapeutique.



dans laquelle R1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, R2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou un groupe benzyle, n représente un nombre entier égal à 2, 3 ou 4,

Description

DERIVES DE PHENYL-6 PIPERAZINYALKYL-3 1H,3H-PYRIMIDINEDIONE-2,4 LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de phényl-6 pipérazinylalkyl-3 1H, 3H-pyrimidinédione-2,4, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés selon l'invention répondent à la formule générale (I) donnée dans le schéma de la page suivante, formule dans laquelle

R1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy,

R2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou un groupe benzyle,

n représente un nombre entier égal à 2, 3 ou 4, et

X représente un groupe CH ou un atome d'azote, et

R3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthoxy lorsque X représente un groupe CH, ou seulement un atome d'hydrogène lorsque X représente un atome d'azote.

Ils peuvent se présenter à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

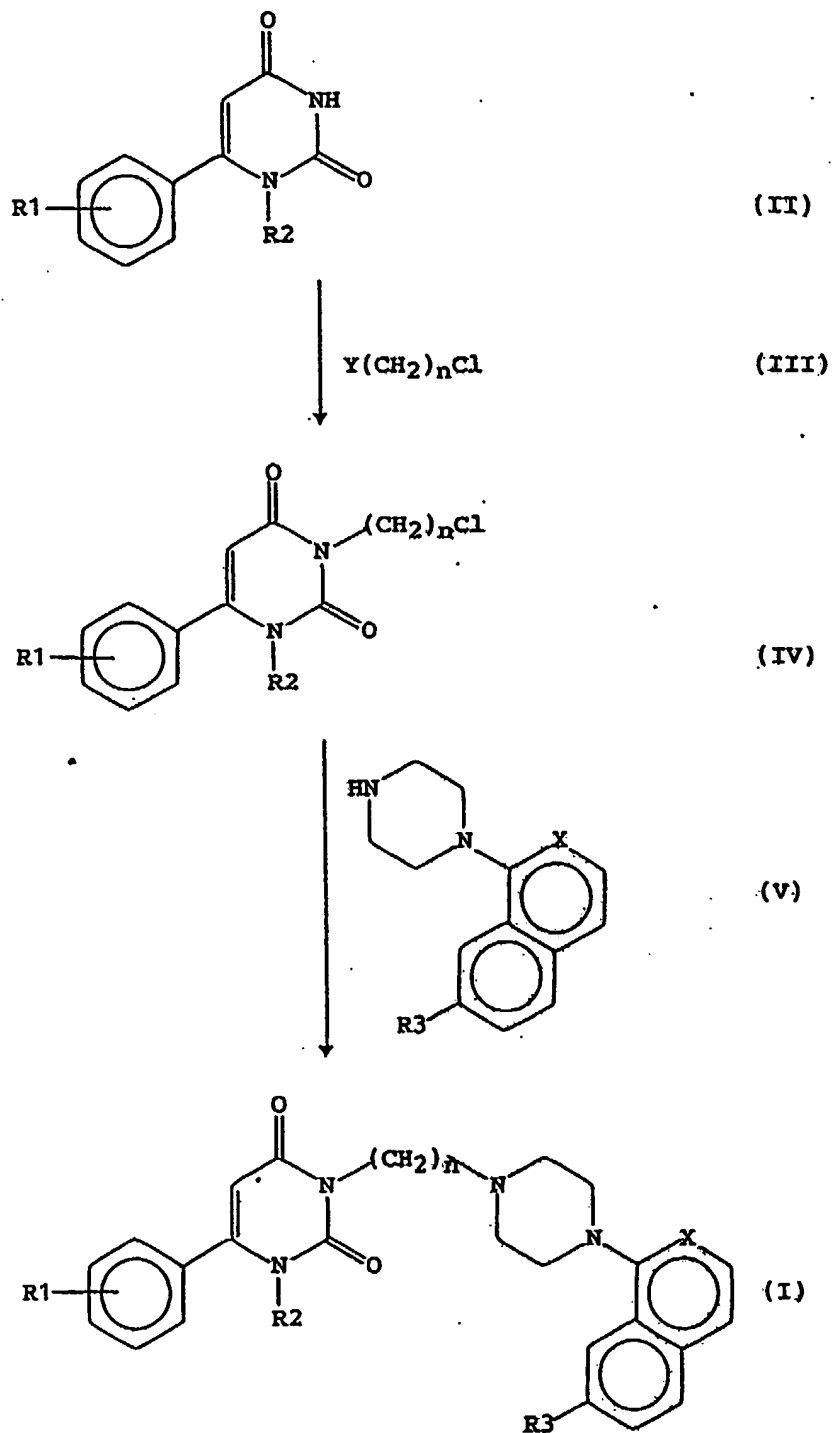
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par un procédé illustré par le schéma 1 ci-après.

Le procédé consiste à faire réagir une phényl-6 1H, 3H-pyrimidinédione-2,4 de formule générale (II) (dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus) avec un dérivé dihalogéné de formule générale (III) (dans laquelle n est tel que défini ci-dessus et Y représente un atome de brome ou de chlore). La réaction s'effectue par exemple dans un solvant inerte, tel que le méthanol ou l'éthanol, ou bien sans autre solvant que le dérivé dihalogéné lui-même et en présence d'un agent de transfert de phase, par exemple le chlorure de triéthylbenzylammonium, en présence d'une base, par exemple la potasse, à la température du reflux.

Ensuite on fait réagir le dérivé de formule générale (IV) ainsi obtenu avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V) (dans laquelle X est tel que défini ci-dessus).

La réaction s'effectue par exemple dans un solvant inerte, tel que le méthanol ou l'éthanol, à la température du reflux,

Schéma 1



ou bien sans solvant, à une température de 100 à 120°C, en présence d'une base, par exemple un excès de

dérivé de pipérazine de formule générale (V).

Lorsque R2 représente un atome d'hydrogène, on peut avantageusement mettre à profit l'énolisation de la liaison 1-2 du cycle de la pyrimidine de formule générale (II), selon une variante de procédé illustrée par le schéma 2 ci-après.

- 5 On traite d'abord un composé de formule générale (IIa, IIb) (dans laquelle R1 est tel que défini ci-dessus) avec un hydrure de métal alcalin, puis avec un dérivé de formule générale (III) (dans laquelle n est tel que défini ci-dessus et Y représente un atome de brome ou de chlore).

La réaction s'effectue par exemple dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide.

- 10 Ensuite on fait réagir le dérivé bicyclique de formule générale (IVa) ainsi obtenu avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V) (dans laquelle X est tel que défini ci-dessus).

La réaction s'effectue par exemple dans un solvant tel que le toluène, en présence d'acide paratoluènesulfonique.

- 15 Les dérivés chlorés de formule générale (IV) dans laquelle n = 2 peuvent également être obtenus par action, par exemple, du chlorure de thionyle ou du chlorure de méthanesulfonyle sur les analogues hydroxylés, eux mêmes obtenus à partir des phényl-6 1H,3H-pyrimidinediones-2,4 de formule générale (II) et de dioxolanne-1,3 one-2.

Les phényl-6 1H,3H-pyrimidinediones-2,4 de formule générale (II) sont décrites dans les brevets US-4593030, US-4625028, DE-2142317, et dans des articles de J. Org. Chem., 10, 1945-1948, (1971), Synthesis, 1, 70-72, (1988), et C.A., 108, 102199w, (1987).

- 20 La (naphtyl-1)-1 pipérazine (formule générale V, X = CH) est décrite dans J. Med. Chem., 29(11), 2379 (1986). Les (R3-7 naphtyl-1)-1 pipérazines de formule générale (V) peuvent être préparées selon la méthode décrite dans ce document, c'est-à-dire par réaction entre un amino-1 R3-7 naphthalène et la bis(chloro-2 éthyl-2)amine.

25

30

35

40

45

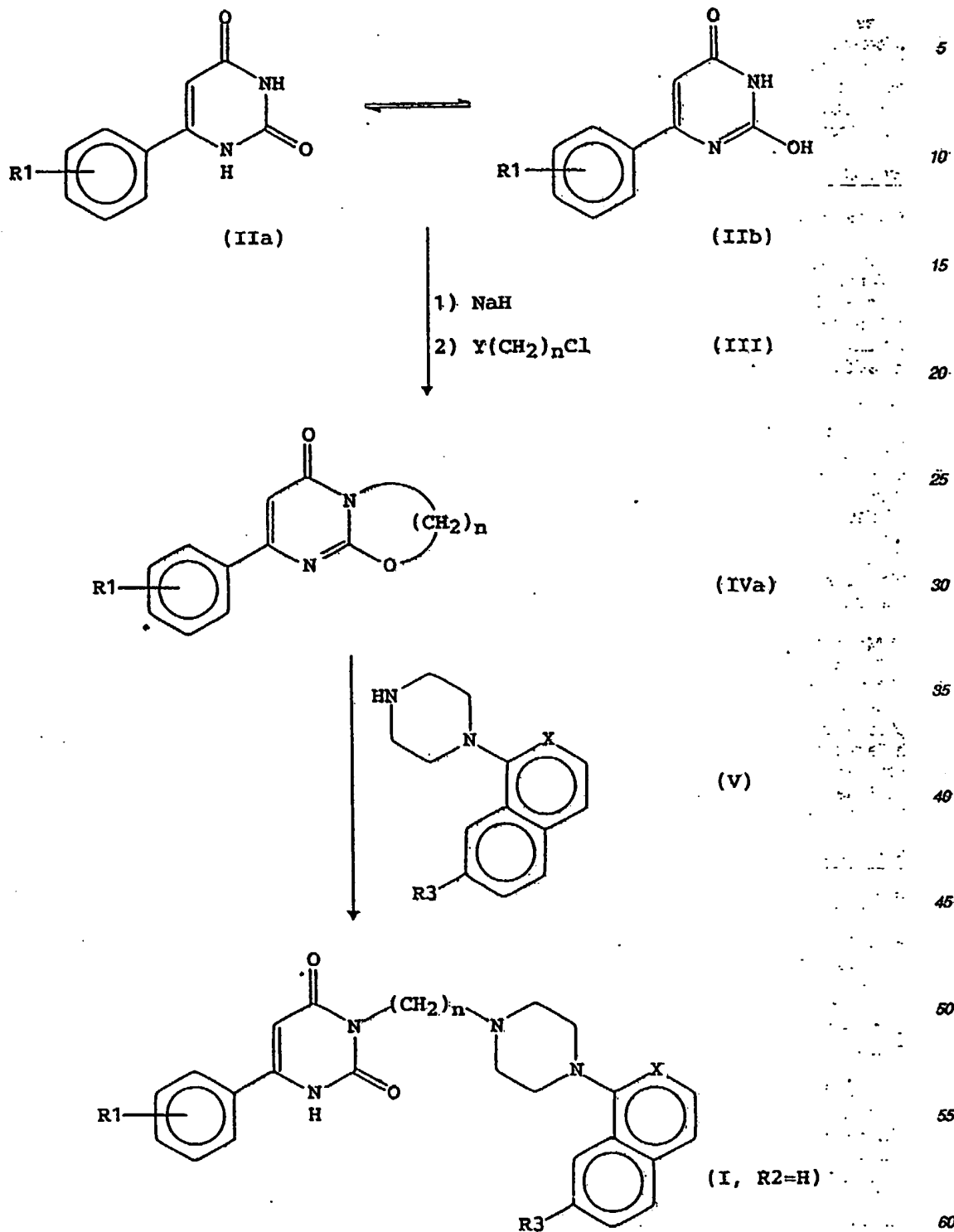
50

55

60

65

Schéma 2



La (pipérazinyl-1)-1 isoquinoléine (formule générale V, X = N) est nouvelle ; elle peut être préparée en deux étapes, d'abord par action de l'oxychlorure de phosphore sur la 2H-isoquinoléinone-1, puis par action du produit ainsi obtenu sur la pipérazine.

Les exemples qui vont suivre illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les micro-analyses et les spectres IR et RMN confirment les structures des produits obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux du tableau donné plus loin.

Le tableau donné plus loin illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

10

Exemple 1 (Composé n°4)

Méthyl-1 [(naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl-3 phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4, fumarate neutre.

15 a) (Hydroxy-2 éthyl)-3 méthyl-1 phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4.

A une solution de 33,85 g (167 mmoles) de méthyl-1 phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4 et 17,0 g (193 mmoles) de dioxolane-1,3 one-2 dans 450 ml de diméthylformamide on ajoute 3,0 g de carbonate de potassium anhydre et on chauffe la suspension au reflux pendant 3 h.

On laisse refroidir, on sépare le produit minéral par filtration et on évapore le solvant sous vide. On recristallise le résidu dans 750 ml de toluène et, après séchage, on obtient 5,4 g de cristaux incolores.

20

b) (Chloro-2 éthyl)-3 méthyl-1 phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4.

On ajoute 62,5 g, soit 86,1 ml (620 mmoles) de triéthylamine à une solution de 35,3 g (143 mmoles) de (hydroxy-2 éthyl)-3 méthyl-1 phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4 dans 1200 ml d'acétonitrile, on refroidit la solution à 0°C et, tout en agitant sous atmosphère d'azote on ajoute une solution de 42,3 g, soit 28,7 ml (370 mmoles) de chlorure de méthane-sulfonyle dans 400 ml d'acétonitrile, de façon à maintenir la température inférieure à 5°C. On maintient l'agitation pendant 3 h à cette température, puis pendant 1 h à 10°C et pendant 1 h à 15°C.

25

On sépare l'insoluble par filtration, on ajoute au filtrat du dichlorométhane et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et on sépare, lave, sèche et évapore la phase organique. On traite le résidu par chromatographie sur colonne de silice et on obtient finalement 17,4 g de produit pur.

30

c) Méthyl-1 [(naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl-3 phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4.

On chauffe au reflux pendant 8 h une solution de 2,2 g (8,3 mmoles) de (chloro-2 éthyl)-3 méthyl-1 phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4 et 3,8 g (18 mmoles) de (naphtyl-1)-1 pipérazine dans 100 ml de méthanol, puis on évapore le solvant, on ajoute de l'ammoniaque aqueuse et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. On purifie le résidu huileux par chromatographie sur colonne de silice, ce qui laisse 2,2 g de base libre. On dissout cette dernière dans le minimum d'éthanol, on ajoute 0,58 g d'acide fumarique, on agite le mélange puis on le laisse reposer.

35

On isole le sel par filtration et on le recristallise dans l'éthanol. On obtient 1,80 g de fumarate.

40

Point de fusion : 158 - 160°C.

Exemple 2. (Composé n°7)

45 [(Naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl-3 phényl-6 propyl-1 1H,3H-pyrimidinedione-2,4, fumarate acide.

a) (Chloro-2 éthyl)-3 phényl-6 propyl-1 1H,3H-pyrimidinedione-2,4

On chauffe au reflux pendant 1 h un mélange de 9 g (39 mmoles) de phényl-6 propyl-1 1H,3H-pyrimidinedione-2,4, 4,36 g de potasse, 0,43 g de chlorure de triéthylbenzylammonium et 200 ml de dichloro-1,2 éthane. On sépare l'insoluble par filtration, on évapore la phase liquide et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 99/1 de dichlorométhane/méthanol. On obtient 10 g de produit huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

50

b) [(Naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl-3 phényl-6 propyl-1 1H,3H-pyrimidinedione-2,4.

On chauffe au bain d'huile, à 120°C, pendant 3 h, un mélange de 2,92 g (10 mmoles) de [chloro-2 éthyl]-3 phényl-6 propyl-1 1H,3H-pyrimidinedione-2,4 et 4,67 g (22 mmoles) de (naphtyl-1)-1 pipérazine. On laisse refroidir, on reprend le produit cristallisé avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'ammoniaque 3N, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol.

60

On obtient ainsi 3,56 g (7,6 mmoles) de base qu'on dissout dans l'acétone, on ajoute 0,88 g (7,6 mmoles) d'acide fumarique, on agite le mélange pendant 1 h, on essore le précipité et on le recristallise dans l'acétone. On isole finalement 2,3 g de fumarate.

65

Point de fusion : 182-184°C.

Exemple 3. (Composé n°12)

Méthyl-1 (méthyl-3 phényl)-6 [[(naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl]-3 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4, fumarate acide.

a) Méthyl-1 (méthyl-3 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4.

On ajoute goutte à goutte une solution de 35 g (237 mmoles) de N-méthyl (méthyl-3 phényl)-1 éthanamine dans 150 ml de chlorobenzène à 25 g, soit 9,88 ml (237 mmoles) d'isocyanate de chlorocarbonyle, puis on chauffe le mélange au reflux pendant 4 h. On évapore le solvant, on reprend le résidu avec de l'hexane, on agite le mélange pendant 3 h, on le filtre et on purifie le solide par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol. On obtient 11,9 g de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

b) (Chloro-2 éthyl)-3 méthyl-1 (méthyl-3 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4.

On chauffe au reflux pendant 2 h un mélange de 11,9 g (55 mmoles) de méthyl-1 (méthyl-3 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4, 200 ml de dichloro-1,2 éthane, 0,6 g de chlorure de triéthylbenzylammonium et 6,16 g de potasse pulvérisée. On filtre le mélange, on évapore le filtrat et on purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol. On obtient 11 g de composé cristallisé.

c) Méthyl-1 (méthyl-3 phényl)-6 [[(naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl]-3 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4.

On mélange au mortier 4,18 g (15 mmoles) de (chloro-2 éthyl)-3 méthyl-1 (méthyl-3 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4 et 6,79 g (32 mmoles) de (naphtyl-1)-1 pipérazine. On place ce mélange dans un ballon qu'on chauffe au bain d'huile à 110°C pendant 3 h.

On le laisse refroidir, on reprend le produit cristallisé avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'ammoniaque 3N, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol. On obtient ainsi 5,75 g de base qu'on dissout dans de l'éthanol chaud, on ajoute une solution de 1,47 g d'acide fumarique dans le minimum d'éthanol, on filtre le sel qui précipite et on le recristallise dans l'éthanol. On isole finalement 5 g de fumarate. Point de fusion : 178°C.

Exemple 4. (Composé n°15)

Méthyl-1 [[(naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-3 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4, chlorhydrate.

a) (Chloro-3 propyl)-3 méthyl-1 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4.

On chauffe au reflux pendant 8 h un mélange de 17,5 g (86 mmoles) de méthyl-1 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4, 5,7 g de potasse et 300 ml de bromo-1 chloro-3 propane. On évapore le solvant, on reprend le résidu avec de l'eau, on l'extrait à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore.

On obtient 13 g de résidu huileux qu'on purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol. On isole ainsi 2,85 g de produit solide constitué de 94% de (chloro-3 propyl)-3 méthyl-1 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4, le reste étant l'analogue bromé.

b) Méthyl-1 [[(naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-3 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4.

On mélange au mortier 2,85 g (10,2 mmoles) de (chloro-3 propyl)-3 méthyl-1 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4 et 5,19 g (24,5 mmoles) de (naphtyl-1)-1 pipérazine.

On place ce mélange dans un ballon qu'on chauffe au bain d'huile à 100°C pendant 1 h.

On broie le produit obtenu et on le reprend avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'ammoniaque 3N, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol.

On obtient ainsi 3,4 g de base qu'on dissout dans le minimum d'acétone et on ajoute de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH acide. Le chlorhydrate précipite, on l'agite encore pendant 1 h, on le filtre et on le recristallise dans un mélange d'acétone et d'éthanol. On isole finalement 1,9 g de chlorhydrate.

Point de fusion : 268-270°C (avec décomposition).

Exemple 5. (Composé n°17)

[[Méthoxy-7 naphtyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl]-3 méthyl-1 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4 fumarate acide.

On chauffe au bain d'huile, pendant 2 h, un mélange de 1,32 g (5 mmoles) de (chloro-2 éthyl)-3 méthyl-1 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4 et 2,42 g (10 mmoles) de (méthoxy-7 naphtyl-1)-1 pipérazine, on laisse refroidir, on reprend le produit cristallisé avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'ammoniaque 3N, on sépare la

phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol.

- On obtient ainsi 1,9 g (4 mmoles) de base qu'on dissout dans l'éthanol, on ajoute 0,46 g (4 mmoles) d'acide fumarique, on agite le mélange, on essore le précipité et on le recristallise dans l'éthanol. On isole finalement 1,84 g de fumarate.

Point de fusion : 222-224°C.

Exemple 6. (Composé n°2)

10

[[[(Fluoro-7 naphthyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl]-3 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4.

a) (Fluoro-7 naphthyl-1)-1 pipérazine.

- Dans un ballon de 500 ml muni d'un appareil de Dean-Stark et placé sous atmosphère inerte on introduit 30,0 g (188 mmoles) de fluoro-7 naphthaléamine-1 et 33,22 g (188 mmoles) de chlorhydrate de bis(chloro-2 éthyl-2)amine en solution dans 170 ml de butanol-1. On ajoute un peu d'iodure de potassium, puis on chauffe le mélange au reflux pendant 20h.

- On ajoute 11,8 g de carbonate de potassium, on chauffe au reflux pendant 10h, on ajoute 3,87 g de carbonate de potassium et on chauffe encore au reflux pendant 10h, et on renouvelle cette dernière opération encore deux fois.

- On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et de l'éther, on agite le mélange, on essore la suspension obtenue, et on recristallise le solide dans un mélange 80/20 d'eau/éthanol. On en libère la base en l'agitant dans de l'eau et en ajoutant de l'hydroxyde de sodium, et on l'extrait avec de l'éther. Après séchage et évaporation de la phase organique on obtient une huile qui cristallise. Point de fusion : 46,5-47,5°C.

25

b) Phényl-7 dihydro-2,3 5*H*-oxazolyl[3,2-*a*]pyrimidinone-5.

- A une suspension de 1,45 g (30 mmoles) d'hydruure de sodium à 50% dans l'huile (préalablement lavé avec trois fois 20 ml de pentane sec) dans 60 ml de diméthylformamide sec on ajoute, par petites portions, 5,65 g (30 mmoles) de phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4, et on agite le mélange à température ambiante pendant 1h, jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On refroidit le mélange avec un bain de glace, et on ajoute, en une seule fois, 7,5 ml (90 mmoles) de bromo-1 chloro-2 éthane. On chauffe le mélange à environ 70°C pendant 15h, on évapore le solvant, on reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, ce qui laisse apparaître un solide cristallin qu'on essore, lave et sèche. On récupère ainsi 2,5 g de phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4 qui n'a pas réagi. Par ailleurs on sépare la phase organique du filtrat, on la lave et on la sèche sur sulfate de magnésium, et on l'évapore. On obtient 4 g d'une huile qu'on purifie par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange 96/4 de dichlorométhane/ méthanol. Après recristallisation dans l'éther on isole 1,66 g de produit pur. Point de fusion : 162-163°C.

35

c) [[[(Fluoro-7 naphthyl-1)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl]-3 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4.

- On mélange 1,28 g (6 mmoles) de phényl-7 dihydro-2,3 5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyrimidinone-5 avec 1,38 g de (fluoro-7 naphthyl-1)-1 pipérazine dans 25 ml de toluène en présence de quelques milligrammes d'acide paratoluènesulfonique, puis on chauffe le mélange au reflux pendant 20h.

- On essore le solide qui s'est formé, on le lave avec de l'éther, et on le reprend avec de l'eau et du dichlorométhane. On lave la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium, on l'évapore, et on agite le résidu dans de l'éthanol bouillant avant de l'essorer et de le sécher. On isole finalement 1,65 g de produit pur.

45

Point de fusion : 223-224°C.

Exemple 7. (Composé n°25)

50

[[[(Isoquinoléinyl-1)-4 pipérazinyl-4]-2 éthyl]-3 méthyl-1 (méthyl-2 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4, sesquifumarate.

a) (Pipérazinyl-1)-1 isoquinoléine.

- A une suspension de 52,8 g (363 mmoles) de 2*H*-isoquinoléinone-1 dans 250 ml d'acétonitrile on ajoute goutte à goutte 65 ml d'oxychlorure de phosphore, on chauffe le mélange au reflux pendant 3 h, et on évapore le solvant. On dissout le résidu (305 mmoles) dans du méthanol, on ajoute une solution de 75 g (870 mmoles) de pipérazine dans du méthanol, et on évapore le solvant. On chauffe le résidu à 120°C pendant 4 h, on laisse refroidir, on ajoute 500 ml d'eau, on agite le mélange, on le filtre, on extrait le filtrat à l'acétate d'éthyle. Après séparation, lavage à l'eau, séchage et évaporation de la phase organique on obtient 57 g de base sous forme d'huile.

- On la dissout dans 400 ml d'éthanol, on ajoute 30,7 g d'acide fumarique, on chauffe le mélange au reflux pendant 30 mn, on le laisse reposer, on sépare le précipité par filtration et on le recristallise dans un mélange 1/1 d'éthanol/eau. On isole finalement 64 g de fumarate.

65

Point de fusion : 201-203°C.

b) (Chloro-2 éthyl)-3 méthyl-1 (méthyl-2 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinédione-2,4.

On chauffe au reflux pendant 2 h 30 un mélange de 10,8 g (50 mmoles) de méthyl-1' (méthyl-2 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinédione-2,4, 0,5 g de chlorure de triéthylbenzylammonium, 5,6 g de potasse pulvérisée et 300 ml de dichloro-1,2 éthane. On filtre le mélange, on évapore le filtrat, et on purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane/méthanol. On obtient 10,9 g de produit huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

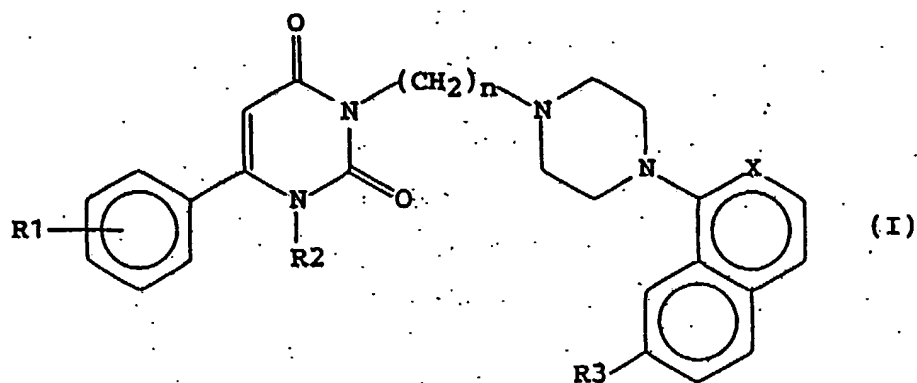
c) [[[Isoquinoléinyl-1)-4 pipérazinyl-4]-2 éthyl]-3 méthyl-1 (méthyl-2 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinédione-2,4.

On chauffe au bain d'huile à 120°C pendant 2 h un mélange de 3,6 g (13 mmoles) de (chloro-2 éthyl)-3 méthyl-1 (méthyl-2 phényl)-6 1*H*,3*H*-pyrimidinédione-2,4 et la base libre obtenue à partir de 8,5 g (26 mmoles) de fumarate de (pipérazinyl-1)-1 isoquinoléine.

On laisse refroidir le mélange, on le reprend avec de l'ammoniaque 3*N* et on l'extrait avec trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane/méthanol. On obtient ainsi 5,06 g (11 mmoles) de base pure qu'on dissout dans l'éthanol, on ajoute 2,76 g (22 mmoles) d'acide fumarique en solution dans l'éthanol, et on concentre la solution. On filtre le précipité qui se forme et on le recristallise dans l'éthanol. On isole finalement 5,49 g de sesquifumarate solvate avec 1 mole d'éthanol pour 1 mole de sel.

Point de fusion : 135-137°C.

Tableau



N°	R1	R2	n	X	R3	Sol/base	F (°C)
1	H	H	2	CH	H	base	221-222
2	H	H	2	CH	F	base	223-224
3	H	H	2	CH	OCH ₃	base	250-252
4	H	CH ₃	2	CH	H	fum.	158-160
5	H	CH ₃	2	CH	F	base	146-147
6	H	C ₂ H ₅	2	CH	H	fum. ac.	180-181
7	H	nC ₃ H ₇	2	CH	H	fum. ac.	182-184
8	H	CH ₂ C ₆ H ₅	2	CH	H	fum.	162
9	4-F	CH ₃	2	CH	H	base	156-157
10	4-Cl	CH ₃	2	CH	H	base	156-158
11	2-CH ₃	CH ₃	2	CH	H	fum.	196-196,5
12	3-CH ₃	CH ₃	2	CH	H	fum. ac.	178
13	4-CH ₃	CH ₃	2	CH	H	fum.	182-184
14	4-OCH ₃	CH ₃	2	CH	H	base	132-134
15	H	CH ₃	3	CH	H	HCl	268-270
16	H	CH ₃	4	CH	H	fum. ac.	160
17	H	CH ₃	2	CH	OCH ₃	fum. ac.	222-224
18	2-Cl	CH ₃	2	CH	H	fum.	184-186
19	2-CH ₃	CH ₃	4	CH	H	fum. ac.	178-180
20	2-F	CH ₃	2	CH	H	fum.	160-162

Tableau (suite)

N°	R1	R2	n	X	R3	Sel/base	F(°C)
21	H	H	2	N	H	base	219-220
22	H	CH ₃	2	N	H	base	138-139
23	4-F	CH ₃	2	N	H	base	136-137
24	4-Cl	CH ₃	2	N	H	base	172-174
25	2-CH ₃	CH ₃	2	N	H	1½fum.*	135-137
26	4-CH ₃	CH ₃	2	N	H	fum.	180-182
27	4-OCH ₃	CH ₃	2	N	H	base	160-161
28	H	CH ₃	4	N	H	fum. ac.	158

Légende du tableau

HCl : chlorhydrate (base/acide = 1/1)

fum. : fumarate neutre (base/diacide = 2/1)

fum. ac. : fumarate acide (base/diacide = 1/1)

1½fum. : sesquifumarate (base/diacide = 2/3)

* : solvate (sel/éthanol = 1/1)

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

Ainsi ils ont fait l'objet d'une étude quant à leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT_{1A} présents dans l'hippocampe du rat.

Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique marqué, la [³H]-hydroxy-8 di-n-propylamino-2 tétraline (désignée ci-après par "[³H]-8-OH-DPAT" et décrite par Gozlan et coll., Nature, (1983), 305, 140-142) sur les récepteurs 5-HT_{1A}.

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de 160 à 200 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et on excise l'hippocampe. On broie le tissu dans un appareil Ultra-Turrax Polytron pendant 30 s à la moitié de la vitesse maximale dans 10 volumes de tampon Tris 50 mM d'un pH ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique (soit 100 mg de tissu frais par ml). On lave les tissus homogénéisés trois fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque fois pendant 10 mn à 48000xg et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le tampon pour arriver à une concentration de 100 mg de tissu de départ par ml de tampon à 50 mM.

On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 mn.

La liaison avec la [³H]-8-OH-DPAT (1 nM) est déterminée par incubation de 100 µl de suspension de membranes dans un volume final de 1 ml de tampon contenant 10 µM de pargyline et 3 µM de paroxétine. Après une incubation de 15 mn à 37°C on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B qu'on lave trois fois avec des quantités aliquotes de 5 ml de tampon glacé. On extrait les filtres dans le liquide de scintillation et on en mesure la radioactivité par scintigraphie liquide. La liaison spécifique de la [³H]-8-OH-DPAT est définie comme la quantité radioactive retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation dans la hydroxy-5 tryptamine à 10 µM. À une concentration de 1 nM de [³H]-8-OH-DPAT la liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

Pour chaque concentration de composés étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [³H]-8-OH-DPAT, puis la concentration CI₅₀, concentration qui inhibe 50% de la liaison.

Pour les composés de l'invention les CI₅₀ se situent entre 0,001 et 0,1 µM.

Les composés de l'invention ont aussi fait l'objet d'un essai de déplacement de la liaison (binding) du spiroperidol sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂) du cortex cérébral du rat.

Pour cet essai on prélève les cerveaux de rats, on en dissèque le cortex et on l'homogénéise à 0°C dans 10 volumes d'un mélange contenant, par litre, 50 millimoles de tampon Tris/HCl à pH = 7,4, 120 millimoles de

chlorure de sodium et 5 millimoles de chlorure de potassium. On centrifuge le mélange homogène à 40000xg pendant 10 mn puis, à deux reprises, on récupère le culot, on le lave en le mettant en suspension dans le même mélange tampon; on l'homogénéise de nouveau et on le centrifuge. Pour terminer on dilue le culot final dans le même mélange tampon à raison de 100 mg de tissu humide pour 1 ml de tampon.

5 On soumet alors le tissu à une incubation préalable de 10 mn à 37°C en présence de 10 micromoles/l de pargyline, puis à une incubation de 20 mn à 37°C en présence de ³H-spiropéridol (activité spécifique : 25,6 Ci par millimole) à la concentration de 0,3 nanomole/l et de composé à étudier à des concentrations allant de 0,0001 à 100 micromoles/l.

10 On prélève des aliquots de 1 ml que l'on filtre sous vide, on lave les filtres deux fois avec 5 ml de tampon froid et on les sèche. La radioactivité est mesurée dans le toluène en présence de 5 g/l de diphényl-2,5 oxazole (PPO) et 0,1 g/l de bis-(phényl-5 oxazolyl-2)-1,4 benzène (POPOP).

Pour évaluer l'activité des composés on établit la courbe du pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de ³H-spiropéridol en fonction de la concentration en drogue déplaçante. On détermine graphiquement la concentration Cl₅₀, concentration qui inhibe 50 % de la liaison spécifique.

15 La liaison spécifique est définie comme étant la liaison déplacée par 100 micromoles/l de 5-HT. Les concentrations Cl₅₀ des composés de l'invention se situent pour la plupart entre 0,1 et 0,5 µM.

L'activité centrale des composés de l'invention a été évaluée par leurs effets sur les "pointes PGO" (ponto-géniculo-occipitales) induites par la réserpine (test PGO-R) chez le chat, selon la méthode décrite par 20 H. Depoortere, Sleep 1976, 3rd Europ. Congr. Sleep Res., Montpellier 1976, 358-361 (Karger, Basel 1977). On administre des doses cumulatives de composés à étudier (de 0,001 à 3 mg/kg par voie intraveineuse) à des intervalles de temps de 30 mn, 4h après injection intrapéritonéale d'une dose de 0,75 mg/kg de réserpine, à des chats curarisés, sous ventilation artificielle. On recueille les activités électro-encéphalographique et phasique (pointes PGO-R) à l'aide d'électrodes corticales et profondes (genouillé latéral).

25 Pour chaque dose de composé étudié on détermine le pourcentage de diminution du nombre de pointes PGO, puis la DE₅₀, dose active qui diminue de 50% ce nombre de pointes.

Pour les composés de l'invention les DE₅₀ se situent entre 0,09 et 3 mg/kg par la voie intraveineuse.

Enfin les composés de l'invention ont été soumis au test de l'ischémie cérébrale globale chez la souris. L'ischémie est due à un arrêt cardiaque induit par une injection intraveineuse rapide de chlorure de 30 magnésium. Dans ce test on mesure le "temps de survie"; c'est-à-dire l'intervalle entre le moment de l'injection de chlorure de magnésium et le dernier mouvement respiratoire observable de chaque souris. Ce dernier mouvement est considéré comme l'indice ultime d'une fonction du système nerveux central.

L'arrêt respiratoire apparaît approximativement 19 secondes après l'injection de chlorure de magnésium. Des souris mâles (Charles River CD1) sont étudiées par groupes de 10. Elles sont nourries et abreuvées ad 35 libitum avant les essais. Le temps de survie est mesuré 10 minutes après l'administration intrapéritonéale des composés de l'invention. Les résultats sont donnés sous la forme de la différence entre le temps de survie mesuré dans un groupe de 10 souris ayant reçu le composé et le temps de survie mesuré dans un groupe de 10 souris ayant reçu le liquide véhicule. Les rapports entre les modifications dans le temps de survie et la dose du composé sont enregistrés graphiquement selon une courbe semilogarithmique.

40 Cette courbe permet le calcul de la dose effective 3 secondes (DE₃), c'est-à-dire la dose (en mg/kg) qui produit une augmentation de 3 secondes du temps de survie par rapport au groupe témoin de 10 souris non traitées.

Une augmentation de 3 secondes du temps de survie est à la fois significative statistiquement et reproductible.

45 Les DE₃ des meilleurs composés de l'invention (dans ce test) sont de l'ordre de 5 mg/kg par voie intrapéritonéale.

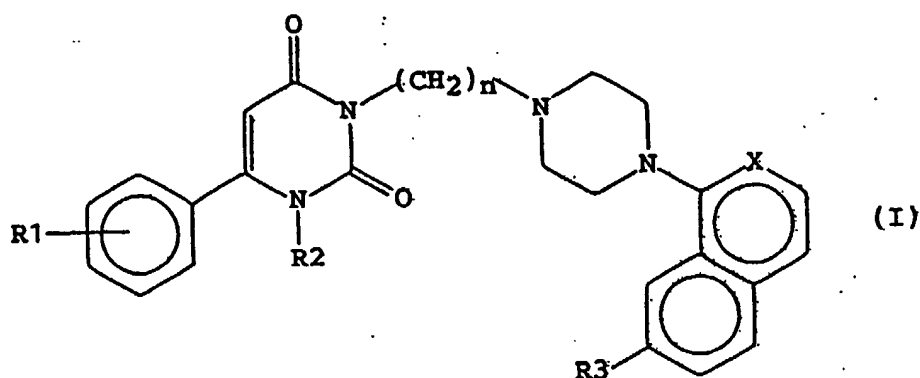
Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale (I) possèdent, in vitro, une grande affinité et une sélectivité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1A}. In vivo ils montrent une activité agoniste ou agoniste partielle, au niveau de ces récepteurs.

50 Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour le traitement des maladies et affections impliquant les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1A} de façon directe ou indirecte, notamment pour le traitement des états psychotiques (schizophrénies), des états dépressifs, des états d'anxiété, des troubles du sommeil, des troubles du comportement sexuel, et pour la régulation de la prise de nourriture, ainsi que pour le traitement de désordres vasculaires ou cardiovasculaires tels que la migraine et l'hypertension.

55 A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à leur administration par voie orale ou parentérale, associés à tous excipients convenables, et dosés pour permettre une posologie journalière de 1 à 1000 mg.

60 Revendications

1. Composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

R1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy,

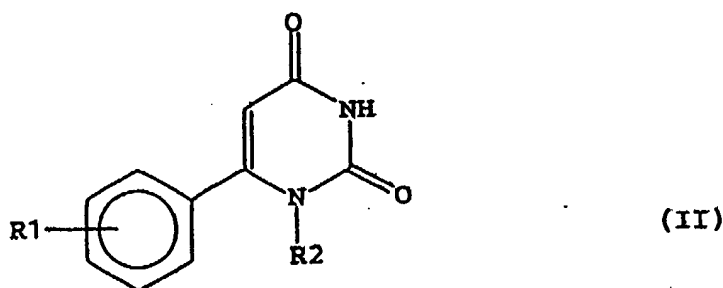
R2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou un groupe benzyle;

n représente un nombre entier égal à 2, 3 ou 4, et

X représente un groupe CH ou un atome d'azote, et

R3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthoxy lorsque X représente un groupe CH, ou seulement un atome d'hydrogène lorsque X représente un atome d'azote, ainsi que leurs sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4 de formule générale (II)



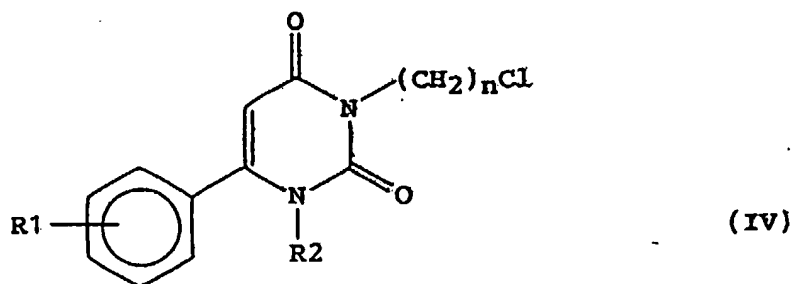
(dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1)

avec un dérivé dihalogéné de formule générale (III)

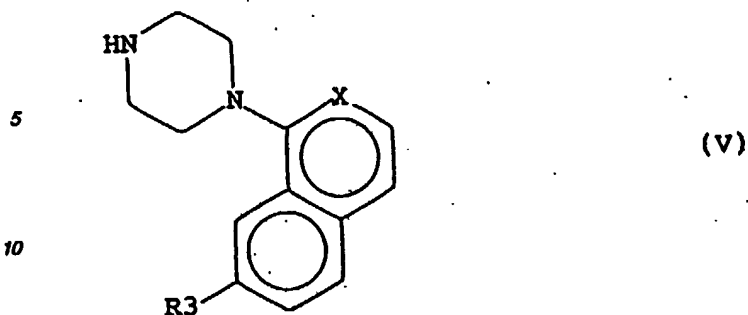
$Y(CH_2)_nCl$ (III)

(dans laquelle n est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente un atome de brome ou de chlore),

puis on fait réagir le dérivé de formule générale (IV) ainsi obtenu

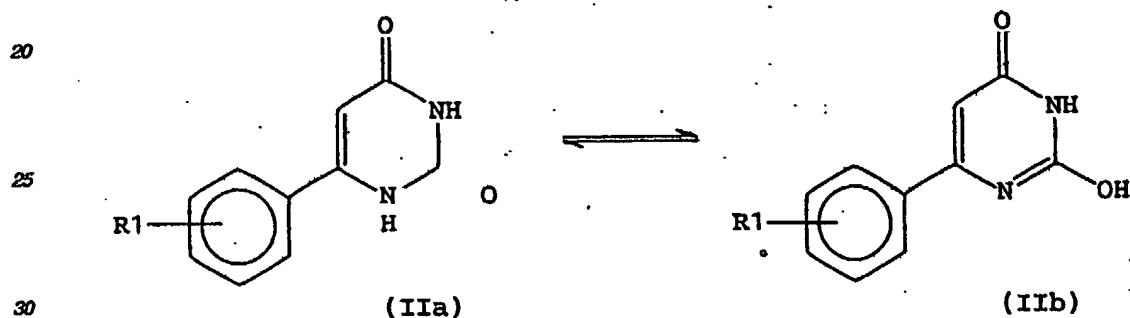


avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V)

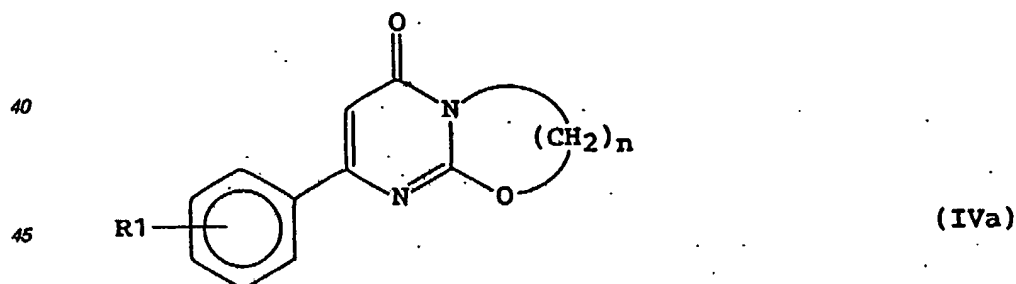


(dans laquelle X et R3 sont tels que définis dans la revendication 1).

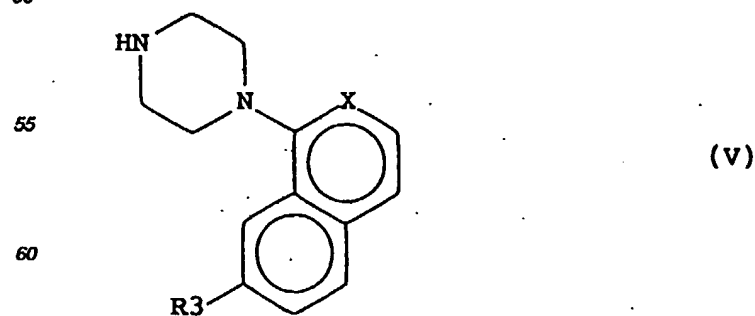
15 3. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, dans la formule générale (I) desquels R2 représente un atome d'hydrogène, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir une phényl-6 1H,3H-pyrimidinedione-2,4 de formule générale (IIa, IIb)



30 (dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1) d'abord avec un hydrure de métal alcalin puis avec un dérivé dihalogéné de formule générale (III) (dans laquelle n est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente un atome de brome ou de chlore), puis on fait réagir le dérivé bicyclique de formule générale (IVa) ainsi obtenu



50 avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V)



(dans laquelle X et R3 sont tels que définis dans la revendication 1).

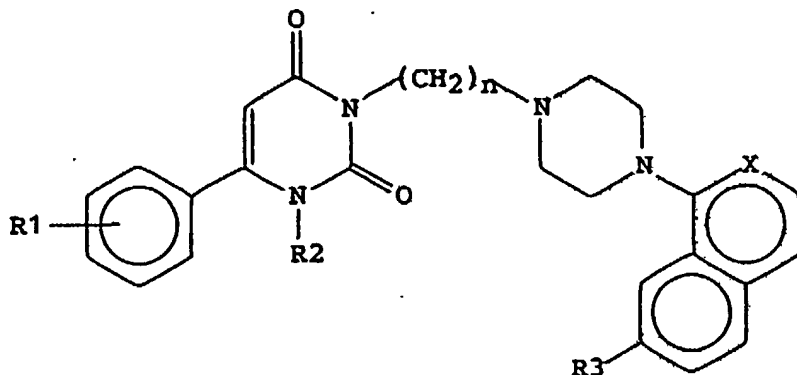
65 4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication

1, en association avec un excipient approprié.

5. La (pipérazinyl-1)-1 Isoquinoléine, en tant que composé nécessaire comme intermédiaire dans le procédé selon la revendication 2.

Revendications pour les états contractants: ES, GR

1. Procédé de préparation de composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

R1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy,

R2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, ou un groupe benzyle,

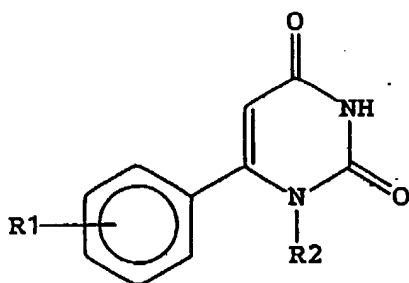
n représente un nombre entier égal à 2, 3 ou 4, et

X représente un groupe CH ou un atome d'azote, et

R3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthoxy lorsque X représente un

groupe CH, ou seulement un atome d'hydrogène lorsque X représente un atome d'azote,

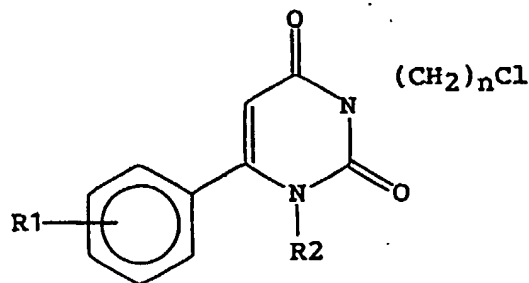
procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir une phényl-6 1H,3H-pyrimidinédione-2,4 de formule générale (II) de formule générale (II)



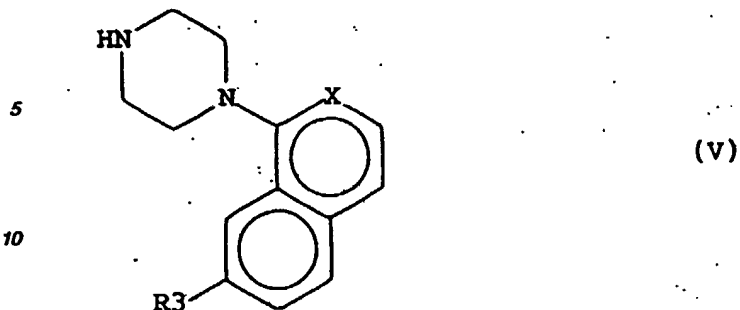
(dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus) avec un dérivé dihalogéné de formule générale (III)



(dans laquelle n est tel que défini ci-dessus et Y représente un atome de brome ou de chlore), puis on fait réagir le dérivé de formule générale (IV) ainsi obtenu

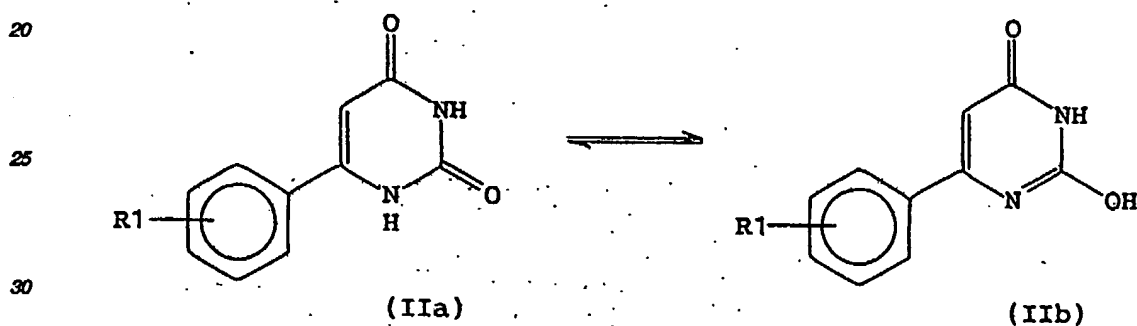


avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V)

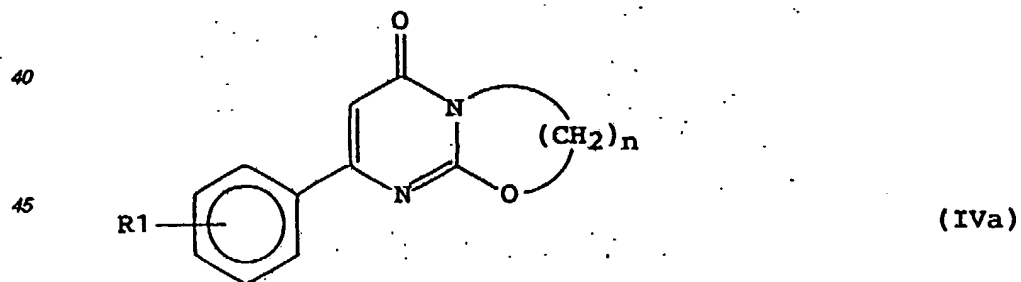


(dans laquelle X et R3 sont tels que définis ci-dessus).

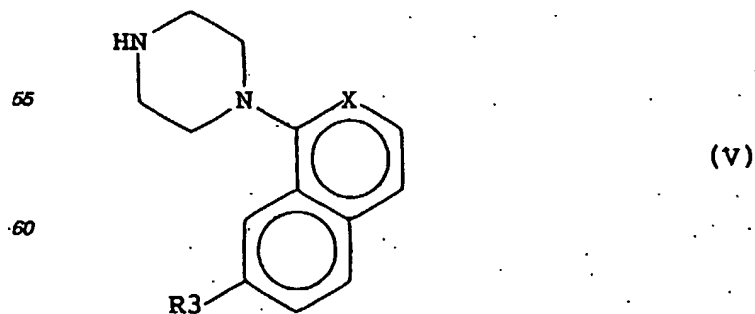
2. Procédé de préparation des composés définis dans la revendication 1, et dans la formule générale (I) desquels R2 représente un atome d'hydrogène, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir une phényl-6 1H,3H-pyrimidinédione-2,4 de formule générale (IIa, IIb)



(dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1) d'abord avec un hydrure de métal alcalin puis avec un dérivé dihalogéné de formule générale (III) (dans laquelle n est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente un atome de brome ou de chlore); puis on fait réagir le dérivé bicyclique de formule générale (IVa) ainsi obtenu



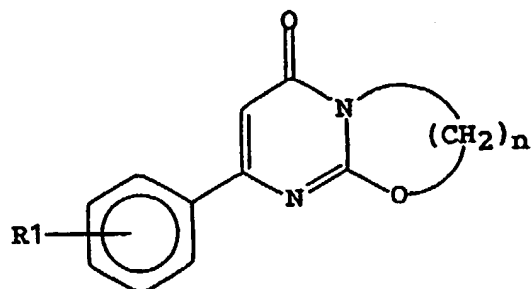
avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V)



(dans laquelle X et R3 sont tels que définis dans la revendication 1).

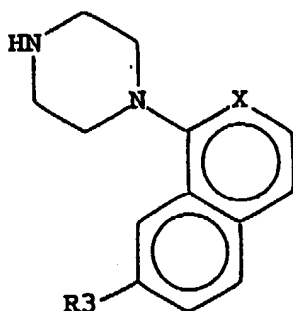
Amended claims in accordance with Rule 86(2) EPC.

(dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1) d'abord avec un hydruure de métal alcalin puis avec un dérivé dihalogéné de formule générale (III) (dans laquelle n est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente un atome de brome ou de chlore),
 puis on fait réagir le dérivé bicyclique de formule générale (IVa) ainsi obtenu



(IVa)

avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V)



(V)

(dans laquelle X et R3 sont tels que définis dans la revendication 1).

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, en association avec un excipient approprié.

5. La (pipérazinyl-1)-1 Isoquinoléine, en tant que composé nécessaire comme intermédiaire dans le procédé selon la revendication 2.

6. La (fluoro-7 naphtyl-1)-1 pipérazine, en tant que composé nécessaire comme intermédiaire dans le procédé selon la revendication 2.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 89 40 1330

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	JOURNAL OF THE ORGANIC CHEMICAL SOCIETY, vol. C, no. 10, 1971, pages 1945-1948, Londres, GB; J. CLARK et al.: "Heterocyclic studies. Part XIX. Some 6-(substituted phenyl)-uracil and -thiouracil derivatives" * Page 1945 (VIII),(VII); page 1947, tableau 5 *	1,2	C 07 D 239/54 C 07 D 401/12 C 07 D 217/22 A 61 K 31/505
A	SYNTHESIS - JOURNAL OF SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY, no. 1, janvier 1988, pages 70-72, Thieme Medical Publishers, Inc., New York, US; L. STREKOWSKI et al.: "Facile preparation of 6-substituted uracils" * Page 70 *	1,2	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, 1987, page 650, résumé no. 102199w, Columbus, Ohio, US; M.M. AL-ARAB: "Reactions of arylpropionamides with arylacetamides", & COLLECT. CZECH. CHEM. COMMUN. 1985, 50(12), 2910-13 * Résumé *		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
A	US-A-4 625 028 (H.W. SMITH) * Colonne 13, exemple 2; revendications *	1,2	C 07 D 239/00 C 07 D 401/00 C 07 D 217/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 30-06-1989	Examinateur FRANCOIS J.C.L.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	